

证候类中药新药临床评价方法的思考

王少卿 高颖 吴圣贤

(北京中医药大学东直门医院脑病科,北京,100700)

摘要 临床疗效评价是证候类中药新药研发的重要环节和难点所在。本文在回顾现有临床疗效评价方法的基础上,针对中药新药临床评价中遇到的问题,探讨在证病结合的模式下证候类中药新药临床疗效的评价方法。主要围绕证候评价与疾病评价的关系,疗效评价指标的设定,证候评价方法如四级标准法、量表法的使用,以及自评、他评模式的结合运用,疗程的设置、安全性指标的选择等问题进行探讨。

关键词 中药新药;证候;临床评价

Thoughts on the Clinical Evaluation Methodology of New Medicine of Syndrome TCM

Wang Shaoqing, Gao Ying, Wu Shengxian

(Encephalopathy Department, Dongzhimen Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

Abstract Clinical curative effect evaluation is an important and difficult part for the research of new medicine of syndrome TCM. Based on the review of existing clinical curative effect evaluation methods, we explore the new method in the mode of disease combined with syndrome. We mainly include the relationship between syndrome evaluation and disease evaluation, the setting of the curative effect evaluation index, the use of syndrome evaluation methods such as 4 level standard method and scale, the combination of self-evaluation and other-evaluation, the setting of treatment period, the choice of safety indicators and so on.

Key Words New medicine of syndrome TCM; Syndrome; Clinical curative effect evaluation

中图分类号:R331 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2014.08.037

证候与辨证论治,是中医临床理论体系区别于其他医学体系的一大特色。中药新药研制与中医证候学理论有着密切的关系。但是近20年来,新药的临床研究均是套用了化药的研究模式,针对疾病而进行,其评价模式亦是以疾病评价为中心。如果完全沿用西医的指标体系来衡量中医中药的疗效,以此来说明中医药的有效性和科学性,忽视了中医证候疗效的评价,则不能客观地反映中药临床疗效的真实性,既违背了中医辨证论治的理念,又不利于中医药学的发展^[1]。

证候类中药新药的研究近来反复被提及,但其临床评价方法却成为了研究的难点^[2]。如何客观的进行证候评价,如何把握中医证候与西医疾病的关系,如何更好的进行证候类新药的开发并探索其评价方法,下文中进行相关探讨。

1 目前正在应用的证候评价方法

目前应用的证候评价方法有四级标准法、量表法、循证医学法等方法^[3-5]。四级标准法是以证候计分的

形式进行疗效评价,其内容由若干症状组成(一般被分为主症项和次症项),症状可按无、轻、中、重分为四级,赋予相应分数,并作为干预前后疗效判定的依据。但此种评价方法并没有将证候的诊断与评价进行区分,且证候计分的分级级差目前仍没有统一的标准。

因证候具有“恒动性”,故而不能简单以非此即彼的定性方法来区分,还要依赖定量分析,所以通过量表法来评价临床疗效,更能适合体现以证候表现的软指标为主要证据的中医诊疗过程^[3]。高颖教授^[6-8]主张明确诊断量表和评价量表两个不同的概念,将证候的诊断和评价两者区别开来,建立了证候量表研制方法与研究模式。包括将专家问卷调查与临床信息采集同步进行、传统德尔非法与数据挖掘技术有机结合、借鉴吸收诊断学试验方法和心理测量学方法的中医证候量表研究方法;创立中医证候诊断量表4+1(4位医师+1位患者)临床验证新模式^[9],以及边研究、边验证、边推广的中医证候量表推广应用新模式。率先按照国际

基金项目:北京中医药大学脑病中医临床评价研究团队(编号:2011-CXTD-22)

作者简介:王少卿(1986—),女,在读博士,研究方向:中医药防治中风病,E-mail:jjwsq2404@sina.com

通信作者:高颖,女,博士生导师,主任医师,研究方向:中医药防治中风病,E-mail:gaoying973@126.com;吴圣贤,男,硕士生导师,副主任医师,研究方向:中药临床药理,E-mail:wushx@sina.com

认可的方法研制《基于中风病患者报告的临床结局评价量表》^[10-12],并构建了包括疾病评价、证候评价和基于患者报告的结局评价的中风病病证结合评价体系;通过科学研究、临床诊疗过程及中药临床试验推广应用,创新中医病证结合评价体系成果转化、推广应用模式。

由于量表的编制是一项复杂的工程,目前国内尚无一个可以获得中医界共识的、在临床上通行的中医证候量表。有专家主张应用循证医学的方法,运用 Meta-分析和系统评价的方法来评价既往临床科研的质量,总结出最佳证据。目前循证医学的评价方法虽尚未较好的运用到中药新药的证候疗效评价中来,但在今后研究中可借鉴循证医学,开展多种新的随机对照试验,将循证医学的定性研究方法应用于中医疗效评价,来建立并完善中医证候评估体系。

2 证候类中药的证候评价方法设计

2.1 证候评价与疾病评价的结合 考虑到中医证候和西医疾病间的复杂关联,疗效评价应当涵盖证候评价与疾病评价。在证病结合,以证统病的模式下,实现共性与个性的结合,评价证候的改善与疾病转归之间的关系。共性指中医证候评价标准的统一性,而个性指西医疾病终点指标设定的个体性。各个疾病组别应当制定统一的证候评价标准,因各疾病而异分别制定其疾病评价标准,可采用已在行业内得到公认的西医量表或者相关理化指标等对疾病变化进行评价,如美国国立卫生院神经功能缺损评分(NIHSS)、生活自理能力评定 Barthel 指数(BI)、简易精神状态量表(MMSE)、西雅图心绞痛量表、尿微量白蛋白等。

2.2 疗效评价指标的设定 证候类中药新药疗效评价应当将中药干预前后证候的变化作为主要评价指标,而疾病的变化应当作为次要评价指标^[13-14]。对于证候类中药而言更重要的是证候评价。“证”是中医诊断与疗效评价的核心所在,撇开“证”的改善,完全用西医的指标体系评价中医的疗效,既不符合中医学的辨证论治基本理念,也不利于中医学的发展。而且中医证候观察是中药新药研究的技术关键,新药对证候的疗效是决定证候类新药是否可获批的关键^[15]。因此,证候类中药新药研究应当将中药干预前后证候的变化情况,例如证候平均起效时间、平均痊愈时间等与证候相关的指标作为主要疗效性观测指标。

2.3 证候的评价方法 对于证候的疗效评估,为了保证证候评价的客观化,可同时采用四级标准法、量表法对证候进行评价,并可引入 PRO 量表将患者自评与医生他评相结合。

2.3.1 四级标准法的使用 可以根据国家中医药管理局医政司公布的《中医病症诊断疗效标准》、国家食品药品监督管理局组织编撰的《中药新药临床研究指导原则》以及最新发布的单病种中药新药临床研究指导原则等现有的标准确立主症和次症,按照每个症状权重的大小,赋予不同的分值,采用证候计分(确认为证候计分,证候计分是症状分值的总和)的方法对中药干预前后的证候变化进行评价。每次随访时对患者进行计分登记,通过计分的变化,记录证候的动态变化。

2.3.2 量表法的使用 量表法的使用是目前较为认可的临床疗效方法,但是因为量表编制的复杂性,目前的证候量表多针对某一疾病下的证候要素而研制,较为局限,尚无法满足临床研究中复杂证候的评价。因此如果使用量表法,可参照现有的量表研制方法,在临床研究前针对所研究证候及疾病先行研制量表,并经过临床验证,验证其灵敏度、特异度后,投入临床研究使用。

2.3.3 自评与他评结合 证候的标准化与客观化研究是一项艰巨的工作,证候评价无法做到客观全面的问题亦屡屡被提及。为使得证候疗效评价更加客观以及全面,疗效评价研究中可同时使用医生评价和患者自评两种模式,以综合考虑医生的客观评价与患者的主观感受。例如 PRO 量表(患者报告的结局指标)即为突出患者主观感受的量表,可以将其引入到证候类中药新药疗效评价的体系中来,或根据其思路制定相关的量表,对证候疗效进行评价,例如《基于中风病患者报告的结局评价量表》^[10-12]。以此来评价证候改善时患者自我感受的变化,从而对证候类中药的临床疗效的评价做到客观、全面。

2.4 疗程的设定 中医证候的动态变化与临床试验的要求相对稳定之间存在矛盾。有些证候的阶段性特点非常明显,如外感风寒证易迅速入里化热,气虚血瘀证多出现在中风病发病 1 个月左右。因此疗程合理设置十分重要。考虑到证候的恒动性,证候类新药研究可采用动态疗程,可以在综合考虑证候因素与疾病因素的基础上,通过前期预实验探索疗程的上限与下限,依据证候疗效评价标准,在服药过程中达到临床痊愈标准,即中医临床症状消失或基本消失,即可停药。但痊愈标准的设定仍需商榷,目前较为通用的是按照尼莫地平法,疗效指数 = (疗前总积分 - 疗后总积分) / 疗前总积分 × 100%,证候积分减少 ≥ 95%,停止观察。但是证候是动态变化的,尚需考虑在疗程内出现证候转化需要停药的问题,因此可设定一个证候要素诊断量表形式的证候判定标准,在证候出现转化不适合继

续服药时停药。(此处要说明的是,在疗程内出现证候转化是需要停药的,可是并未达到疗程,可以通过此证候判定标准出组,是在患者疗程内需要考虑的一个重要情况)

2.5 安全性指标的设置 证候类中药新药主要疗效性指标应当是证候的改善,次要疗效性指标是疾病的变化,还应当将与疾病变化密切相关的一些指标例如血压、血糖、心脑血管事件等作为安全性指标,观察证候改善后疾病的变化。与此同时应当关注患者服用药物后出现的证候变化,是否出现证候不良事件,例如患者服用补气药物后是否会出现“上火”而出现口舌生疮、便秘腹胀等症状,患者服用泻下药物是否出现纳呆、胃脘冷痛等苦寒伤胃的症状。因此,安全性指标的设置应当同时考虑证候不良事件与疾病不良事件(证候不良事件是指证候在干预过程中出现转化,转化为预后相对较差的证候,或因证候转化出现了令患者不适的症状;疾病不良事件指证候改善了但疾病恶化了,出现了病情加重的情况),对证候和疾病进行综合评价。

3 讨论

证候是动态变化的,服药过程中如果证候出现了变化或证候改善消失后出现其他证候,均需要客观记录。证候属性演变转化,并不一定提示疾病的好转或痊愈,疾病的好转或痊愈亦不一定伴随证候属性的相应变化,证候的变化与疾病的变化之间有何关系尚需要进行分析。

证候类中药新药的疗效性评价、安全性评价均涉及到采血检验的问题。考虑到其评价的主要对象是证候,故而采血的时点应当是证候的拐点,以评价证候改善时生物学指标、安全性指标的变化。但是,把握证候的拐点,首先需要完善的证候评价体系,其次需要设置密集的访视点以全面掌握证候动态变化。目前并没有形成得到公认的证候评价体系,且密集随访存在患者依从性差、干扰因素多等问题,临床可操作性不高。因此,如何寻找合适的采血时点进而对证候类中药进行疗效性评价、安全性评价仍是一个需要探索的问题。

中药新药研究应当以中医药基础理论为指导,立足体现中医药特色。证候类新药的临床研究是符合中

医特色的,能够充分体现并发挥中医优势的临床研究,要开发证候类新药,不仅要溯源求本、古为今用,更应当融会新知,创新发展,打破临床新药研究的固有模式,研究与之相符合的新的临床研究模式以及评价模式。创新的道路是漫长的、艰难的,但是前景是光明的,因此应积极探索证候类新药的研究模式,弘扬中医特色与中医文化。

参考文献

- [1]袁长津.辨证论治的内涵及其发展[J].湖南中医杂志,2011,5(3):44-45.
- [2]吕佳康.从脾气虚证探讨证候类中药新药临床试验的设想[J].中国临床药理学杂志,2011,27(9):732-734.
- [3]张永玲,王保和.中医证候临床疗效评价方法研究进展[J].山东中医药大学学报,2010,34(5):463-464.
- [4]郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[S].北京:中国医药科技出版社,2002:361.
- [5]黄毓娟,杨志宏,沈舒文.基于循证医学的中医药临床疗效评价[J].吉林中医药,2010,9(30):744-746.
- [6]张志斌,王永炎.辨证方法新体系的建立[J].北京中医药大学学报,2005,28(1):1-3.
- [7]刘强,高颖.证候诊断量表的理论基础[J].中华中医药杂志,2010,25(7):989-992.
- [8]高颖,马斌,刘强.缺血性中风证候要素诊断量表编制及方法学探讨[J].中医杂志,2011,52(24):2097-2101.
- [9]高颖,马斌,刘强,等.《缺血性中风证候要素诊断量表》临床验证[J].中医杂志,2012,53(1):23-24.
- [10]王雪飞,刘强,钟海珍,等.基于中风病患者报告的结局评价量表(初稿)的研制过程[J].中华中医药杂志,2012,27(2):292-295.
- [11]王雪飞,刘强,钟海珍,等.基于中风病患者报告的结局评价量表的第一轮临床验证[J].中华中医药杂志,2012,27(3):603-606.
- [12]王雪飞,刘强,钟海珍,等.基于中风病患者报告的结局评价量表的第二轮临床验证[J].中华中医药杂志,2012,27(5):1245-1248.
- [13]元唯安,朱蕾蕾,胡慧慧.关于中医临床疗效评价的若干思考[J].世界科学技术——中药现代化,2013,15(4):743-745.
- [14]高颖.关于构建中医临床评价体系若干问题的思考[J].中国中医基础医学杂志,2006,12(4):256-258.
- [15]刘凤斌,方积乾,王建华.中医临床疗效评价的探讨[J].中药新药与临床药理,2004,4(7):290-292.

(2013-11-20 收稿 责任编辑:曹柏)